ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-2-36-41

NMDA-РЕЦЕПТОРЫ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Л. Б. Пиотровский[1,*], Л. Г. Кубарская[1,2], М. А. Брусина[1]

Обсуждаются роль и возможности различных сайтов NMDA-рецепторов (глицин-связывающего сайта, блокаторов ионного канала и других) в дизайне новых нейротропных лекарственных средств, избирательно действующих на эти рецепторы. Обсуждаются пути создания нового класса препаратов, мишенью действия которых является глутамат-«узнающий» сайт NMDA-рецепторов, определяющий специфичность последних. Выделены основные этапы дизайна подобных препаратов, включая и стадию создания пролекарств.

Ключевые слова: NMDA-рецепторы; агонисты; антагонисты; дизайн нейротропных средств.

ВВЕДЕНИЕ

Основным направлением современной фармакологии остается создание лекарственных средств (ЛС), избирательно действующих на определённую мишень [15]. Для нейротропных ЛС мишенью являются нейрональные рецепторы, участвующие в химической передаче нервного импульса [50]. Они представляют собой белки на постсинаптической мембране, которые активируются нейромедиатором, причем эта активация очень избирательна, так как постсинаптические рецепторы специфически связываются только с молекулами конкретного нейромедиатора.

Одной из рецепторных систем в ЦНС является глутаматергическая система (ГЕС). Однако ее чрезмерная активация возбуждающими аминокислотами, такими как сам глутамат, способствует повреждению нейронов и может приводить ко многим неврологическим расстройствам, начиная от острого гипоксически-ишемического повреждения головного мозга и заканчивая хроническими нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и боковой амиотрофический склероз. Между тем, блокада чрезмерной активности NMDA-рецепторов может быть достигнута без вмешательства в его нормальную функцию.

ГЕС включает в себя три широко известных ионотропных рецептора — N-метил-D-аспартатный (NMDAR), AMPA, каинатный, но иногда в этой системе выделяют ещё четвертый тип: так называемые орфанные (“glutamate-like” или дельта-рецептор, δ1 и δ2, GluRδ1 и GluRδ2) [2]. Роль и функции орфанных рецепторов еще до конца не определены, но известно, что они играют не последнюю роль в синаптической архитектуре и когнитивной функции.

NMDA-рецепторы

Наиболее важными из ионотропных рецепторов глутамата являются NMDA-рецепторы, представляющие собой трансмембранные белки, которые активируются глутаматом и обнаруживаются в большинстве возбуждающих синапсов позвоночных [53]. Образованные ими тетрамерные ионные каналы имеют решающее значение для развития ЦНС и процессов более высокого порядка, таких как обучение и память [36].

Но, несмотря на их важность, до сих пор не достигнут должный уровень воздействия ЛС при патологических процессах. Поэтому данный обзор посвящен вопросам дизайна ЛС, избирательно модулирующих активность NMDA-рецепторам, а также проблемам и ограничениям, возникающим при их создании.

Функциональные NMDA-рецепторы представляют собой гетеротетрамеры, состоящие из субъединиц GluN1, GluN2(A-D) и/или GluN3(A и B) [37, 46]. GluN1 является единственной обязательной субъединицей, в комплекс с которой могут входить субъединицы GluN2(A-D) и, реже, GluN3A/B.

NMDA-рецепторы представляют собой особый тип среди всех ионотропных рецепторов, так как активируются только после связывания двух агонистов – глутамата и глицина [20]. NMDA-рецепторы являются, вероятно, и «рекордсменами» по числу различных сайтов регулирования – сайт связывания агониста, сайт связывания коагониста (глицина), модуляторный сайт связывания полиаминов, несколько сайтов связывания в канале (сайт связывания ионов Mg^{2+}, сайт связывания фенциклидина и т.д.) и другие сайты [24].

[1] ФГБУН Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.
[2] ФГБУ НКЦТ имени С. Н. Голикова ФМБА России, Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1.
* e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru

Наиболее характерным свойством NMDAR является потенциал-зависимая регуляция ионами магния. Канал NMDAR обычно заблокирован Mg^{2+}, и для его открытия требуется деполяризация мембраны (на 20 – 30 мВ), при которой устраняется магниевый блок. Эта деполяризация, как правило, возникает при активации AMPA-рецепторов, расположенных рядом на мембране. Для открытия ионного канала NMDAR необходимо связывание двух молекул глутамата и двух молекул коагониста глицина [48].

Создание лекарственных средств избирательного действия, мишенью которых являются NMDA-рецепторы

Рассмотрим теперь возможности создания ЛС, избирательно действующих на NMDA-рецепторы.

Развитие эволюции в Природе достаточно строго “следует” принципу “бритвы Оккама”: “Entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem” (“Не следует множить сущности без необходимости”). В любом рецепторе его ионный канал представляет собой всего лишь механизм реализации связывания с нейромедиатором в ионотропных рецепторах. И создав когда-то в процессе эволюции подобный механизм, Природа продолжает использовать эту канальную структуру, совершенствуя ее, а не создавая что-то принципиально новое.

И, следовательно, основной и главной структурой любого нейронального (и не только) рецептора, определяющей избирательность его действия, является “узнающий сайт”, сайт связывания агониста.

Все остальные пути управления функциями данного рецептора, использование всех других сайтов, представляют собой не более, чем паллиативы. И в данном обзоре мы не будем рассматривать лиганды других сайтов NMDAR, в частности глицинового сайта, хотя в этой области достигнуты определенные успехи [41], а также возможности регуляции рецепторов с помощью различных положительных аллостерических модуляторов (ПАМ) [22]. Повторим, что нас интересуют две части рецептора, напрямую определяющие специфичность действия. Это сам сайт связывания агониста и ионный канал.

Лекарственные средства, блокирующие ионный канал NMDA-рецепторов

Первое, что следует отметить, что ни холинергическую, ни ГЕС в организме полностью блокировать нельзя. В случае холинергической системы блокада ионных каналов периферических н-холино-рецепторов приводит к полному подавлению деятельности ЦНС. В случае NMDA-рецепторов известно, что для нейронов вредна как слишком высокая активность NMDAR, так и слишком низкая [23].

Двойная роль NMDAR в ЦНС накладывает важные ограничения на свойства новых ЛС, действующих на эти рецепторы. Поскольку глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в головном мозге, генерализованное ингибирование NMDAR вызывает побочные эффекты, которые ограничивают возможности клинического применения его антагонистов. Поэтому блокада чрезмерной активности этих рецепторов должна быть достигнута без вмешательства в их нормальную функцию [12].

Это стало ясным еще при исследовании препарата MK-801 (дизоцилпин), который проявляет множество нежелательных побочных эффектов [18, 29, 31]. Уже в работе с MK-801 были выявлены некоторые свойства блокаторов каналов NMDAR, ограничивающие их применение, в том числе и их способность блокировать каналы н-холино-рецепторов [9]. И это несмотря на то, что канал подобных рецепторов построен из 5 субъединиц [25], а канал NMDA-рецептора — из 4 [37]. Этот факт, как и ряд других, свидетельствует о сходстве ионных каналов рецепторов.

Более чем за 60 лет [52] изучения глутаматных рецетпторов не было найдено никаких активных избирательно действующих ЛС, кроме мемантина.

Считают, что ЛС должны активироваться патологическим состоянием, которое они предназначены подавлять. В 1972 г. было обнаружено возможное значение мемантина для лечения нейродегенеративных расстройств, хотя его открытие было случайным [49]. Помимо мемантина, к адамантансодержащим блокаторам ионного канала NMDAR относится также и амантадин [17].

Механизм действия мемантина коротко можно описать следующим образом — он представляет собой неконкурентный потенциал-зависимый блокатор открытого канала, обладающий низким сродством и входящий в ионный канал преимущественно тогда, когда канал чрезмерно открыт, а так как скорость его диссоциации относительно высока, то он не накапливается в канале в значимых концентрациях, способных помешать нормальной синаптической передаче [32].

Только отсутствие в клинической практике необходимых ЛС заставляет использовать другой NMDA-блокатор — кетамин.

Исследовалась также возможность использования бискатионных четвертичных соединений [6]. Оказалось, что они блокируют каналы н-холино- и NMDA-рецепторов по сходным механизмам. Это объясняет очевидную антихолинергическую активность некоторых неконкурентных антагонистов глутамата [47]. О схожести этих каналов уже сообщалось ранее [5]. Среди бис-катионных блокаторов удалось найти соединения, действующие преимущественно на один тип каналов, например, NMDA- и AMPA-рецепторов [6], но эти работы так и не вышли за пределы поисковых исследований.

Таким образом, создание новых ЛС избирательного действия на основе неконкурентных антагонистов — каналоблокаторов, пригодных для клинического применения, — представляет собой достаточно сложную (если вообще решаемую) задачу.

Частичные агонисты глутамат-связывающего сайта NMDA-рецепторов

Не лучше обстоит дело и с конкурентными агонистами и антагонистами NMDA-рецепторов (да и других рецепторов глутамата — AMPA и KAI) — все они представляют собой двухосновные аминокислоты, очень плохо проникающие через ГЭБ (см., например, [14]). Например, к агонистам NMDAR относятся такие высокополярные соединения, как тетразолилглицин, иботеновая и хинолиновая кислоты. Поэтому и изучение их действия возможно только при прямом введении в головной мозг [16]. Но такой тип введения в практической медицине использоваться не может, и приходится применять обходные пути, например, создание на их основе пролекарств [51].

Использование конкурентных агонистов NMDAR связано еще с несколькими проблемами. При связывании с полными агонистами глутаматные NMDAR достаточно быстро достигают состояния десенситизации, которого следует избегать [13].

Поэтому создать клинически применимое ЛС можно только на основе лигандов, обладающих относительно низким сродством к местам связывания в рецепторе. И одним из путей достижения поставленной цели является использование лигандов, проявляющих свойства частичных агонистов. Они связываются с данным рецептором и активируют его, но проявляют эффект меньший, нежели полный агонист. Их также можно считать лигандами, которые обладают как агонистическими, так и антагонистическими эффектами, — когда присутствуют как полный, так и частичный агонист, частичный агонист фактически действует как конкурентный антагонист, конкурируя с полным агонистом за занятие рецептора и вызывая снижение активации рецептора, вызываемое полным агонистом [55].

Частичные агонисты могут использоваться для активации рецептора, чтобы дать желаемый субмаксимальный ответ или уменьшить чрезмерную стимуляцию рецептора, когда присутствуют избыточные количества эндогенного лиганда [56]. А это значит, что они не будут проявлять такого эффекта полных агонистов глутаматных рецепторов как эксайтоксичности — повреждения и гибели клеток от перевозбуждения [8]. О “полезности” частичных агонистов для регулирования функций рецепторов аминокислот говорится в работе [30].

Поэтому, планируя синтез новых конкурентных агонистов NMDAR, следует ориентироваться на создание частичных агонистов, способных модулировать функции рецептора.

Ненейрональные NMDA-рецепторы

Однако надо учитывать, что кроме ионотропных NMDAR, существуют также и семейство метаботропных рецепторов *mGluRs*, включающее в себя 8 рецепторов, разделяемые на три подгруппы: $mGluR_1$-$mGluR_5$, $mGluR_2$-$mGluR_4$ и $mGluR_6$-$mGluR_8$ [3, 28]. NMDAR обнаруживаются как в синаптических, так и в экстрасинаптических местах нейронов [40]. NMDAR экспрессируются и во многих ненейрональных клетках, включая центральные и периферические глиальные клетки, эндотелий, почки, кости, поджелудочную железу и др. [26].

По сравнению с нейрональными эти рецепторы изучены плохо, но считают, что они обладают отличающимися структурными и функциональными свойствами [38]. Ненейрональные NMDAR могут участвовать во множестве физиологических и патофизиологических процессов, включая, помимо прочего, формирование костей, заживление ран, секрецию инсулина, целостность гематоэнцефалического барьера и миелинизацию. И поэтому они могут, в некоторых случаях, служить мишенью, так как для всех этих NMDA-рецепторов лигандом является L-глутамат. Некоторые фармакологические данные, например, по активности самой NMDA, дают основания считать, что ненейрональные NMDA-рецепторы похожи на нейрональные постсинаптические структуры, хотя имеются и различия. В частности, в качестве коагониста у ненейрональных рецепторов выступает D-серин [38]. Для многих из этих рецепторов найдены специфические агонисты.

Многообразие типов рецепторов, отличающихся друг от друга топологией поверхности глутамат-узнающего сайта, связано с высокой конформационной лабильностью самой L-глутаминовой кислоты. И поэтому для повышения избирательности новые вещества, селективно действующие на определённый тип рецепторов, выгоднее всего искать среди конформационно жестких молекул. Ранее нами было показано, что в качества таковой может выступать имидазол-4,5-дикарбоновая кислота (4,5-ИДК) и ее производные [42].

Как уже отмечалось выше, некоторые трудности в регулировании нейрональных NMDA-рецепторов преодолеваются относительно просто — использованием частичных агонистов. (Надо отметить, что сама NMDA считается частичным агонистом глутамат-связывающего сайта [33].) Частичным агонистом NMDAR считается гомохинолиновая кислота [11]. Частичные агонисты найдены и среди производных 4,5-ИДК [34]. О частичных агонистах NMDAR см. также [44].

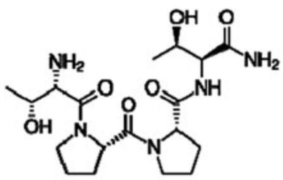
Можно надеяться, что проблема поиска новых частичных агонистов не так сложна, как кажется. А это, в свою очередь, открывает определенные перспективы в создании нового класса ЛС, действующих на агонист-связывающий сайт NMDA-рецепторов.

В настоящее время существует несколько ЛС, влияющих на ионотропные AMPA-рецепторы [21], в том числе ампакины [35]. NMDAR могут регулироваться, как уже отмечалось, или мемантином, или кетамином. Возможна также их регуляция через стрихнин-нечувствительный глицин-связывающий сайт

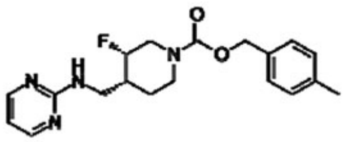
[48]. Он расположен на субъединице NR1, которая является единственной обязательной субъединицей NMDA-рецептора [45]. Для активации NMDAR необходимо связывание с двумя разными агонистами двух разных субъединиц: связывание глутамата с NR2 субъединицей и глицина с субъединицей NR1. В отличие от ингибирующего рецептор глицина (глицин A) сайт связывания глицина на рецепторе NMDAR (глицин B) нечувствителен к стрихнину [19]. Определены некоторые параметры связывания агонистов с подтипами NMDAR GluN2A (связывание глутамата) и GluN1 (связывание глицина) [54].

Лиганды NMDA-рецепторов, действующие на сайт связывания глицина

Вскоре после открытия роли глицинового сайта было показано, что антагонисты и частичные агонисты этого сайта, способные проникать через ГЭБ, обладают противосудорожными и нейропротекторными свойствами, причем у них отсутствуют побочные эффекты, свойственные другим NMDA-антагонистам [27]. Отметим тут же, что структуры этих лигандов резко отличаются [19]. В качестве примера приведем формулы двух антагонистов — высокополярного рапастинела (GLYX-13), представляющего собой, по сути, цепочку амидных связей, и рисленемдаза (MK-0657), коэффициент распределения которого лежит в интервале значений, позволяющих надеяться на способность ЛС проявлять активность *in vivo* ($\log P_{calc}$ 3,49 и 3,10 соответственно) [43].



Рапастинел



Рисленемдаз

Так что в области лигандов глицинового сайта достигнуты значительно бóльшие успехи, чем в случае каналоблокаторов.

Но в целом список ЛС, действующих на ионотропные рецепторы глутамата, особенно на глутамат-связывающий сайт как структуру, обеспечивающую избирательность, невелик. К сожалению, иногда высказывается мнение о том, что не надо искать новые ЛС, так как есть уже каналоблокаторы [1]. Однако весь набор каналоблокаторов, используемых в качестве ЛС, действующих на NMDAR, сводится к трем препаратам — мемантину, амантадину и кетамину.

Таким образом, несмотря на успехи в области регулирования других сайтов рецептора, например, глицинового сайта связывания (иногда почему-то называемого модуляторным сайтом [см., например, 39]) дизайн новых NMDA-ергических ЛС надо продолжать и развивать. И поиск новых ЛС, действующих, в частности, на NMDAR, является важной и актуальной задачей. И, на наш взгляд, настало время поиска ЛС, действующих непосредственно на глутамат-связывающий сайт этих рецепторов.

Использование частичных агонистов глутамат-связывающего сайта NMDA-рецепторов для создания нового класса нейротропных лекарственных средств

На первом этапе должна быть создана системы оценки действия и отбора высокоактивных соединений, полученных на нулевом этапе, заключающемся в синтезе ряда предполагаемых лигандов. На этом этапе важной задачей явится разработка системы выявления и отбора частичных агонистов NMDA-рецепторов, причем как с использованием методов *in vitro*, так и *in vivo*.

После выбора наиболее активных и интересных соединений наступает следующий этап — создания транспортных форм. Он может заключаться или в поиске подходящего носителя, или в синтезе молекул-пролекарств. О дизайне пролекарств для лигандов глутаматных рецепторов (в том числе и NMDAR) см. [7]. Именно эта часть и представляет собой наиболее сложную часть предлагаемой программы — создание транспортных форм для доставки полярных соединений через ГЭБ.

Правда, некоторый оптимизм появляется после знакомства со свойствами этимизола, который был создан и активно исследовался в отделе фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР (Ленинград) еще в конце 1950-х годов [4]. Среди прочих свойств этого ЛС, отнесенного к ноотропам, было найдено и выраженное влияние на процессы обучения и памяти, что, в принципе, входит в числе свойств, регулируемых NMDAR.

Как уже отмечалось выше, лиганды глутамат-узнающего сайта NMDAR были найдены нами среди производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (4,5-ИДК) [34]. А этимизол представляет собой именно производное этой кислоты — 4,5-бис(*N*-метилкарбамоил)-1-этилимидазол-4,5-дикарбоновую кислоту. Исследования его метаболизма *in vivo* показали, что происходит последовательное дезалкилирование молекулы [10]. Экспериментальные трудности, связанные с крайне низкой растворимостью производных 4,5-ИДК, не позволили точно установить дальнейший путь метаболизма этимизола. Однако очевидно, что в организме пройдет и гидролиз амидных связей с образованием самой 4,5-ИДК, способной взаимодействовать с интересующим нас сайтом в NMDAR. Следовательно, предположение, о том, что этимизол представляет собой пролекарство для лиганда глутамат-узнающего сайта NMDA-рецептора, не является таким уж преувеличением. А если это так, то получается, что препарат искомого механизма действия создан уже более 60 лет назад.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные сведения свидетельствуют о том, что выполнение предложенного плана позволит создать новый класс лекарственных препаратов, регулирующих функции NMDA-рецепторов. Важность этой задачи подчеркивается тем, что в настоящее время мемантин и адамантин практически единственные доступные ЛС для регулирования функций NMDAR. Поэтому необходимость расширения арсенала ЛС, регулирующих функции NMDAR, воздействуя на глутамат-связывающий сайт, сомнений не вызывает.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (2022 – 2025 гг.) “Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС”, шифр FGWG-2022-0004.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Л. Ергина, А. А. Коваленко, А. В. Зайцев, *Рос. физиол. журнал им. Сеченова*, **106**(12), 1455 – 1478 (2020); doi: 10.31857 / S0869813920120031
2. В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков, *Успехи физиол. наук*, **47**(1), 80 – 96 (2016).
3. В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков, *Успехи физиол. наук*, **47**(2), 98 – 112 (2016).
4. Б. А. Рейхардт, Н. С. Сапронов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **70**(3), 62 – 68 (2007); doi: 10.30906 / 0869-2092-2007-70-3-62-68
5. И. М. Федорова, В. Е. Гмиро, Л. Г. Магазаник, Д. Б. Тихонов, *Журн. эволюц. биохим. физиол.*, **44**(6), 556 – 562 (2008).
6. S. M. Antonov, J. W. Johnson, N. Y. Lukomskaya, et al., *Mol. Pharmacol.*, **47**(3), 558 – 567 (1995).
7. R. Ayoub, Q. Jarrar, D. Ali, et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **163**, 105865 (2021); doi: 10.1016 / j.ejps.2021.105865
8. O. Binvignat, J. Olloquequi, *Curr. Pharm. Des.*, **26**(12), 1251 – 1262 (2020); doi: 10.2174 / 1381612826666200113162641
9. C. A. Briggs, D. G. McKenna, *Neuropharmacology*, **35**(4), 407 – 414 (1996); doi: 10.1016 / 0028-3908(96)00006-8
10. P. Burdáts, N. Trnovec, L. Soltés, et al., *Pharmazie*, **40**(8), 584 (1985).
11. L. P. de Carvalho, P. Bochet, J. Rossier, *Neurochem. Int.*, **28**(4), 445 – 452 (1996); doi: 10.1016 / 0197-0186(95)00091-7
12. H. S. Chen, S. A. Lipton, *J. Neurochem.*, **97**(6), 1611 – 1626 (2006); doi: 10.1111 / j.1471-4159.2006.03991.x
13. Y. S. Chen, Y. C. Tu, Y. C. Lai, et al., *J. Neurochem.*, **153**(5), 549 – 566 (2020); doi: 10.1111 / jnc.14939
14. G. L. Collingridge, W. C. Abraham, *Neuropharmacol.*, **206**, 108922 (2022); doi: 10.1016 / j.neuropharm.2021.108922
15. R. A. Copeland, *Expert Opin. Drug. Discov.*, **2021**, 1441 – 1451 (2021); doi: 10.1080 / 17460441.2021.1948997
16. S. Davis, S. P. Butcher, R. G. Morris, *J. Neurosci.*, **12**(1), 21 – 34 (1992); doi: 10.1523 / jneurosci.12-01-00021.1992
17. E. Dominguez, T. Y. Chin, C. P. Chen, T. Y. Wu, *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.*, **50**(4), 415 – 423 (2011); doi:10.1016 / j.tjog.2011.10.004
18. R. W. Dunn, R. Corbett, L. L. Martin, et al., *Prog. Clin. Biol. Res.*, **361**, 495 – 512 (1990).
19. M. Jansen, G. Dannhardt, *Eur. J. Med. Chem.*, **38**(7 – 8), 661 – 670 (2003); doi: 10.1016 / s0223-5234(03)00113-2
20. J. W. Johnson, P. Ascher, *Nature*, **325**(6104), 529 – 531 (1987); doi: 10.1038 / 325529a0
21. R. Gitto, M. L. Barreca, L. De Luca, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(1), 197 – 200 (2003); doi: 10.1021 / jm0210008
22. D. H. Hackos, J. E. Hanson, *Neuropharmacology*, **112**(PtA), 34 – 45 (2017); doi: 10.1016 / j.neuropharm.2016.07.037
23. G. E. Hardingham, H. Bading, *Trends Neurosci.*, **26**(2), 81 – 89 (2003); doi: 10.1016 / S0166-2236(02)00040-1
24. K. B. Hansen, F. Yi, R. E. Perszyk, et al., *J. Gen. Physiol.*, **150**(8), 1081 – 1105 (2018); doi: 10.1085 / jgp. 201812032
25. R. C. Hogg, M. Raggenbass, D. Bertrand, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **147**, 1 – 46 (2003); doi: 10.1007 / s10254-003-0005-1
26. A. D. Hogan-Cann, C. M. Anderson, *Trends Pharmacol. Sci.*, **37**(9), 750 – 767 (2016); doi: 10.1016 / j.tips.2016.05.012
27. J. A. Kemp, P. D. Leeson, *Trends Pharmacol. Sci.*, **14**(1), 20 – 25 (1993); doi: 10.1016 / 0165-6147(93)90108-v
28. J. H. Kim, J. Marton, S. M. Ametamey, P. Cumming, *Molecules*, **25**(20), 4749 (2020); doi: 10.3390 / molecules25204749
29. P. Kovacic, R. Somanathan, *Oxid. Med. Cell Longev.*, **3**(1), 13 – 22 (2010); doi: 10.4161 / oxim.3.1.10028
30. P. Krogsgaard-Larsen, B. Frølund, T. Liljefors, *Chem. Rec.*, **2**(6), 419 – 430 (2002); doi: 10.1002 / tcr.10040
31. I. P. Lapin, M. A. Rogawski, *Behav. Brain Res.*, **70**(2), 145 – 151 (1995); doi: 10.1016 / 0166-4328(95)80004-2
32. S. A. Lipton, *Curr. Alzheimer Res.*, **2**(2), 155 – 165 (2005); doi: 10.2174 / 1567205053585846
33. S. A. Lipton, *Nat. Rev. Neurosci.*, **8**(10), 803 – 808 (2007); doi: 10.1038 / nrn2229.
34. P. V. Lishko, L. B. Piotrovsky, A. P. Maksimyuk, O. A. Krishtal, *Neurophysiology*, **31**, 147 – 149 (1999); doi: 10.1007 / BF02515058
35. G. Lynch, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **6**(1), 82 – 88 (2006); doi: 10.1016 / j.coph.2005.09.005
36. X. Pang, H. X. Zhou, *J. Struct. Biol.*, **200**(3), 369 – 375 (2017); doi: 10.1016 / j.jsb.2017.07.005
37. P. Paoletti, J. Neyton, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **7**(1), 39 – 47 (2007); doi: 10.1016 / j.coph.2006.08.011
38. T. Papouin, L. Ladepeche, J. Ruel, et al., *Cell*, **150**, 633 – 646 (2012); doi: 10.1016 / j.cell.2012.06.029
39. J. C. Pei, D. Z. Luo, S. S. Gau, et al., *Front Psychiatry*, **12**, 742058 (2021); doi: 10.3389 / fpsyt.2021.742058
40. R. S. Petralia, *Scientific World J.*, **2012**, 267120 (2012); doi: 10.1100 / 2012 / 267120
41. B. Peyrovian, J. D. Rosenblat, Z. Pan, et al., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **92**, 387 – 404 (2019); doi: 10.1016 / j.pnpbp. 2019.02.001
42. L. B. Piotrovskii, P. V. Lishko, A. P. Maksimyuk, et al., *Neurosci. Behav. Physiol.*, **30**(5), 553 – 558 (2000); doi: 10.1007 / BF02462614
43. B. Pochwat, F. Pałucha-Poniewiera, B. Szewczyk, et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, **23**(9), 1181 – 1192 (2014); doi: 10.1517 / 13543784.2014.918951
44. R. Risgaard, K. B. Hansen, R. P. Clausen, *Chemistry*, **16**(47), 13910 – 13918 (2010); doi: 10.1002 / chem.201001366
45. C. Rosenmund, Y. Stern-Bach, C. F. Stevens, *Science*, **280**(5369), 1596 – 1599 (1998); doi: 10.1126 / science.280.5369.1596
46. C. L. Salussolia, M. L. Prodromou, P. Borker, L. P. Wollmuth, *J. Neurosci.*, **31**(31), 11295 – 11304 (2011); doi: 10.1523 / jneurosci.5612-10.2011
47. T. W. Stone, *Neuroscience*, **468**, 321 – 365 (2021); doi: 10.1016 / j.neuroscience.2021.06.007

48. D. Stroebel, L. Mony, P. Paoletti, *Neuropharmacology*, **193**, 108631 (2021); doi: 10.1016 / j.neuropharm.2021.108631
49. A. Tencheva, R. Liu, T. V. Volkova, et al., *Amino Acids*, **52**(11 – 12), 1559 – 1580 (2020); doi: 10.1007 / s00726-020-02914-4
50. D. J. Triggle, *Pharm. Acta Helv.*, **74**(2 – 3), 79 – 84 (2000); doi: 10.1016 / s0031-6865(99)00046-1
51. R. Walther, J. Rautio, A. N. Zelikin, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **118**, 65 – 77 (2017); doi: 10.1016 / j.addr.2017.06.013
52. J. C. Watkins, *Biochem. Soc. Trans.*, **28**(4), 297 – 309 (2000).
53. M. R. Wilcox, A. Nigam, N. G. Glasgow, et al., *Nat. Commun.*, **13**(1), 4114 (2022); doi: 10.1038 / s41467-022-31817-z
54. A. Yu, A. Y. Lau, *Structure*, **26**(7), 1035 – 1043.e2 (2018); doi: 10.1016 / j.str.2018.05.004
55. J. Yu, H. Zhu, R. Lape, et al., *Cell*, **184**(4), 957 – 968.e21 (2021); doi: 10.1016 / j.cell.2021.01.026
56. B. T. Zhu, *Biomed. Pharmacother.*, **59**(3), 76 – 89 (2005); doi: 10.1016 / j.biopha.2005.01.010

Поступила 20.01.23

NMDA RECEPTORS AS A PHARMACOLOGICAL TARGET

L. B. Piotrovsky[1,*], L. G. Kubarskaya[1,2], and M. A. Brusina[1]

[1] Institute of Experimental Medicine, 197022, St. Petersburg, Russia

[2] S. N. Golikov Scientific and Clinical Center for Toxicology, 192019, St. Petersburg, Russia

* e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru

The structure and main ligands of the NMDA receptors are discussed. The role and potentiality of various receptor sites (glycine-binding site, ion channel blockers, and others) in the design of new neurotropic drugs that selectively act on these receptors is considered. The ways of creating a new class of drugs targeted at the glutamate-recognizing site of the NMDA receptor, the main site that determines the specificity of the receptor are discussed. The main steps of the design of such drugs, including creation of the prodrugs, are highlighted.

Keywords: NMDA receptors; agonists; antagonists; design of neurotropic drugs.